Aus dem Institut
für Versuchstierkunde und Versuchstierkrankheiten
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof.Dr.M. Merkenschlager

MYCOPLASMA PULMONIS-INFEKTION AN KEIMFREIEN RATTEN

Inaugural Dissertation

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Dorit Haude
Tierärztin aus Köln

Berlin 1971
Journal-Nr. 756

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547205_0042

Aus dem Institut
für Versuchstierkunde und Versuchstierkrankheiten
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof.Dr.M. Merkenschlager

MYCOPLASMA PULMONIS-INFEKTION AN KEIMFREIEN RATTEN

Inaugural Dissertation

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Dorit Haude
Tierärztin aus Köln

Berlin 1971
Journal-Nr. 756

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin

Vorsitzender: Prof. Dr. J. Boch

Referent: Prof. Dr. M. Merkenschlager

Korreferent: Prof. Dr. K. Jacob

Tag der Promotion 13. Juli 1971

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
A. Einleitung	1
B. Literaturübersicht	2
C. Eigene Untersuchungen	14
I. Material und Methode	14
II. Versuchsanordnung	19
III. Versuchsergebnisse	23
D. Diskussion	47
E. Zusammenfassung	56
F. Literaturverzeichnis	60
A b b i l d u n g e n	70

A. EINLEITUNG

Eine der häufigsten Erkrankungen in konventionellen Ratten- und Mäusezuchten ist die chronische murine Pneumonie (CMP). Versuche, durch therapeutische Maßnahmen zu einer Sanierung der Bestände zu gelangen, waren bisher wenig erfolgreich. Versuchstier-Zuchten frei von dieser Infektion aufzubauen ist nur selten gelungen (NELSON, 1951; INNES u. Mitarb., 1957; GANAWAY u. ALLEN, 1969).

Ein wichtiges Argument für die Einführung des hygienischen Konzeptes der SPF- (spezifiziert-pathogen-freie) Tiere in den Versuchstierbereich war die Erfolglosigkeit, mit den bisherigen Methoden die chronische murine Pneumonie zu beherrschen.

Durch das Vorhandensein bzw. durch Ausfälle beim Auftreten dieser Infektion werden Versuche empfindlich gestört, besonders, wenn es sich um Langzeitversuche handelt. Aus diesen Gründen ist gefordert worden, daß SPF-Versuchstiere Mycoplasma-pulmonis-frei sein sollen, denn Mycoplasmen gelten als Haupterreger der CMP. In den vorliegenden Untersuchungen sollte am Modell der keimfreien Ratte geklärt werden, wie der Einfluß von Mycoplasma pulmonis als Monoinfektion auf das Versuchstier zu beurteilen ist und welche pathologischen Veränderungen der Erreger hervorruft.

B. LITERATURÜBERSICHT

Die bei Ratten und Mäusen vorkommenden Mycoplasmen

Die Kenntnis des Zusammenhanges zwischen der Chronischen Murinen Pneumonie (CMP) und Mycoplasmenvorkommen bei Ratte und Maus führt zu der Forderung, daß Versuchstiere von allen oder bestimmten Mycoplasmentypen frei sein müssen.

Vergleichende Untersuchungen muriner Mycoplasmen-Stämme führen zu einer Differenzierung von vier verschiedenen Serotypen (TULLY, 1965):

M. pulmonis
M. arthritidis
M. neurolyticum
M. histotropicus

Von diesen Serotypen kommt besonders M. pulmonis Bedeutung zu, da seine ätiologische Rolle für die chronische Erkrankung der Atmungsorgane bei Ratte (KOHN u. KIRK, 1969) und Maus (LUTSKY u. ORGANICK, 1966) bewiesen ist. Nach den Untersuchungen von TULLY (1965) gehören alle, aus Ratten- und Mäuselungen mit dem pathologischen Bild einer chronischen Erkrankung isolierten Mycoplasmen, serologisch zu dem Typ M. pulmonis.

Zum Serotyp M. pulmonis gehören u.a. folgende Laborstämme: Ash (PG 34), Kon, M 1, M 50 (PG 22) und Nelson A, sowie der Negroni-Stamm 880 (FALLON u. JACKSON, 1967).

Weitere Mycoplasmen-Stämme können als Kommensalen bei Ratte und Maus auftreten, und Stämme humanen Ursprungs sowie saprophytäre Mycoplasmen sind bei Ratte und Maus anzusiedeln (LUTSKY u. ORGANICK, 1966).

Mycoplasmen sind in der Natur als freilebende Organismen, als Teil der mikrobiellen Flora und als Krankheitserreger von Mensch und Tier weit verbreitet. Die weite Verbreitung dieser Keime erfordert zur Beurteilung der Berichte von Mycoplasmenisolierungen beim Tier eine Differenzierung innerhalb der Mycoplasmataceae (FREUNDT, 1968).

Basierend auf den ersten M. pulmonis-Isolierungen aus pathologisch veränderten Lungen, (NELSON, 1937; EDWARD, 1949; KLIENEBERGER-NOBEL, 1962 u.a.) wird eine besondere Affinität dieses Erregers zur Lunge angenommen. Diese Befunde werden bestätigt dadurch, daß die M. pulmonis-Infektion nur in den Lungen bzw. den oberen Luftwegen Ursache von pathologischen Prozessen ist (INNES u. Mitarb., 1957; PANKEVICIUS u. Mitarb., 1957; FLYNN u. Mitarb., 1968; NELSON, 1970). NELSON (1957) hat darauf

hingewiesen, daß Mycoplasma pulmonis mit abnehmender Häufigkeit aus Nasenhöhle, Trachea, Bronchien und der Lunge zu isolieren ist. Neben pathologischen Prozessen im Respirationstrakt wird M. pulmonis auch für Erkrankungen des Mittelohres (NELSON, 1930) sowie der Konjunktiven (NELSON, 1954) verantwortlich gemacht. Handelt es sich bei der Konjunktivitis um einen Einzelbefund, so sind Berichte über Beteiligung des Mittelohres und Otitis bzw. Labyrinthitis im Zusammenhang mit der M. pulmonis-Infektion häufig. NELSON (1930) berichtet, daß in einem infizierten Bestand 10 % der Tiere Pneumonien und 1 % Mittelohrentzündung zeigten. VENTURA und DOMARDZKI (1967), KLIENEBERGER-NOBEL (1962) und GRAHAM (1963) berichten, daß bei 20 % der infizierten Tiere Mittelohrentzündungen auftreten.

Neben diesen Berichten über M. pulmonis-Isolierungen, die für einen Tropismus zum Respirationstrakt sprechen, liegen Berichte über M. pulmonis-Isolierungen aus verschiedenen Organen vor. Die Isolierung von M. pulmonis gelingt aus: Uterus, Ovarien (GRAHAM, 1963), den Eihäuten und Feten (FLYNN u. Mitarb., 1968), dem Blut (NELSON, 1954), den Axillarlymphknoten und dem Herz (ITO u. Mitarb., 1957), der Milz (EDWARD, 1949; ITO u. Mitarb., 1957; WARD u. JONES, 1962), der Leber (WARD u. JONES, 1962), dem Gehirn (NELSON, 1963), der Blase und

Niere, sowie der Darmschleimhaut, der Parotis und dem Pankreas (JUHR, 1971).
Außer diesen Berichten über M. pulmonis-Isolierungen bei Ratten und Mäusen liegen einzelne Berichte über den Nachweis dieses Keimes auch bei weiteren Versuchstierarten vor. DEEB und KENNY (1966) isolieren M. pulmonis aus Kaninchen, HILL und Mitarbeiter (1969) weisen M. pulmonis bei Meerschweinchen nach. SETHI und TESCHNER (1970) berichten über die M. pulmonis-Infektion beim Hamster.

Pathogenese der M. pulmonis-Infektion

Unter Berücksichtigung der aufgeführten Berichte über M. pulmonis-Isolierungen bei Ratten und Mäusen ergibt sich für die postnatale Erstinfektion der folgende Infektionsweg: Durch aerogene bzw. orale Aufnahme des Erregers kommt es zur Besiedlung des Nasen-Rachenraumes. In der Mukosa der Nasenhöhle kommt es zu einer Erregervermehrung und einer heftigen exudativen Entzündung. Von diesem Primärherd aus breitet sich der Erreger im Respirationstrakt weiter aus und besiedelt die Trachea, die Bronchien und schließlich auch die Lungen. Im Verlaufe dieser Besiedlung gelangt der Erreger wahrscheinlich gelegentlich über die Tuba eustachii in das Mittelohr (NELSON, 1958). Im Verlaufe dieser aufsteigenden Infektion und in Abhängigkeit vom Ausmaß der pathologischen

Prozesse kommt es vom Primärherd aus zur Generalisation mit septikämischer Phase unterschiedlicher Dauer und Organbesiedlung. Die Tendenz zur Generalisation von M. pulmonis ist nach SETHI und TESCHNER (1970) die Ursache für die hohe Mortalität im akuten Stadium der Septikämie, sonst ist der weitere Infektionsverlauf chronisch bzw. latent. Nach der Septikämie verbleibt der Erreger in den Epithelien des Uterus, der Vagina, des Präputiums, des Darmes, der Konjuntiven sowie im Primärherd in den Bronchien und in den Lungen lebenslang. Dieser Infektionsverlauf kann durch experimentelle Infektionen bestätigt werden (NELSON, 1954; OSHIMA u. OSADA, 1968; SETHI u. TESCHNER, 1970; JUHR, 1971).

Bei anderen Tierarten bestehen hinsichtlich der Ausbreitung respiratorischer Erkrankungen, die durch Mycoplasmen verursacht werden, keine großen Unterschiede. So berichten DRAGHICI und Mitarbeiter (1969), daß bei der Mycoplasmose des Schweines, ähnlich der des Geflügels, eine lymphogen-hämatogene Ausbreitung der Erreger im Verlaufe der Infektion erfolgt. Unter Berücksichtigung dieses Infektionsverlaufes der respiratorischen Mycoplasmeninfektion kommt, besonders im Hinblick auf Sanierungsmaßnahmen, der pränatalen Infektion besondere Bedeutung zu. Der Nachweis von M. pulmonis in

den weiblichen Geschlechtsorganen (GRAHAM, 1963; FLYNN u. Mitarb., 1968), sowie in Eihäuten und Feten infizierter Muttertiere (FLYNN u. Mitarb., 1968; JUHR, 1971) spricht für Möglichkeit einer aufsteigenden Infektion vom Uterus her; weiterhin besteht die Tendenz zur Generalisation (HURNI, 1967). Auch beim Geflügel gilt die Übertragung von Mycoplasmen über das Ei als gesichert (YAMAMOTO u. Mitarb., 1966). Beim Schwein wird eine pränatale Übertragung vermutet (KÖHLER, 1970) und für den Menschen liegen darüber Einzelberichte vor (HAYFLICK u. STANBRIDGE, 1967).

Das klinische Bild der chronischen murinen Pneumonie

Als erstes klinisches Anzeichen tritt bei Erstinfektion bzw. nach experimenteller intranasaler Infektion mit Mycoplasmen eine Rhinitis auf. Unter Berücksichtigung der Rhinitis als erstem klinischen Befund beträgt die Inkubationszeit nach künstlicher Infektion 5 - 7 Tage. Die Inkubationszeit bei natürlicher Infektion wird mit 10 und mehr Tagen angegeben (NELSON, 1958, 1963; GÄRTNER u. Mitarb., 1968; INNES u. Mitarb., 1957; HAGEMANN, 1960). In der Folge zeigen infizierte Tiere Morbiditätserscheinungen wie struppiges Fell und Wachstumsdepression. Die M. pulmonis-Infektion zeigt ihr charakteristisches

Krankheitsbild in Form einer Rhinitis, Otitis media und 4 - 6 Wochen nach der Infektion Bronchopneumonie (SCHÜTZE, 1968). Erste Lungenbefunde sind 4 Wochen nach der Infektion unter dem klinischen Bild einer Dyspnoe festzustellen (KOHN u. KIRK, 1969). Bei künstlicher intranasaler Infektion zeigen nach LUTSKY und ORGANICK (1966) Mäuse schon 4 Tage nach der Infektion verstärkte Atmung, struppiges Fell, Apathie sowie Cyanose an Schwanz und Füßen.

Erste Todesfälle treten nach künstlicher Infektion bei Mäusen am 5. Tag auf. Nach dem 12. Tag haben sich die überlebenden Tiere wieder etwas erholt, und die Infektion nimmt weiterhin einen chronischen Verlauf. Die Mortalität beträgt bei experimentell infizierten Ratten 10 - 20 % der infizierten Tiere. Die Ausfälle treten zwischen dem 7. und 14. Tag nach der Infektion auf (JUHR, 1971). Auch für den Hamster wird nach experimenteller Infektion eine Tendenz zur Generalisation mit hoher Mortalität im akuten Stadium der Erkrankung berichtet (SETHI u. TESCHNER, 1970). Bei natürlicher Infektion ist der Verlauf verzögert (KOHN und KIRK, 1969). BELL und WHEELER (1970) berichten, daß krankhafte respiratorische Erscheinungen erst 4 Monate nach Infektion auftreten. HAGEMANN (1960) berichtet über einen Infektionsausbruch mit einer

Mortalitätsrate von 96 % in einem Rattenbestand 3 - 4 Wochen nach Einschleppung der Infektion.

Bei Tieren, die das akute Stadium der Infektion überleben, verläuft die Erkrankung chronisch manifest oder latent. Bei chronischem Verlauf kümmern infizierte Tiere und sterben vorzeitig (NELSON, 1958). Durch Belastungen im Experiment z.B. bei Toxizitätsprüfungen, operativen Eingriffen oder Stressituationen aller Art kann die Erkrankung bei Ratten provoziert werden und aus der latenten Infektion oder chronischem Verlauf in ein akutes Stadium übergehen. Die Tiere verenden innerhalb kurzer Zeit (KLIENEBERGER-NOBEL, 1962).

Pathologische Veränderungen bei der M. pulmonis-Infektion

Makroskopische Veränderungen am Respirationstrakt

NELSON (1940, 1957, 1958) berichtet über die pathologischen Veränderungen in den Lungen bei "Infektiösem Katarrh" bei Ratten. Die Lungenveränderungen sind von Tier zu Tier sehr unterschiedlich. Alle Stadien pathologischer Veränderungen können vorhanden sein. Die pathologischen Veränderungen reichen von kleinen pneumonischen Herden bis zur ausgedehnten lobären Pneumonie. Die chronische progressive Bronchopneumonie tendiert zur

lobären Ausbreitung (NELSON u. GOWEN, 1930). Alle Lungenlappen sind gleichmäßig empfänglich. Ein angegriffener Lobus hat eine gewürfelte Oberfläche und ist rauh. Die Farbe kann rot oder grau sein. Kleine versprengte Herde beherrschen das Bild. Früher oder später vereinigen sich die Herde und bilden große knotige, käsige und eitrige Massen, welche aus der Lungenoberfläche heraustreten. Bei Lungenschnitten sieht man Bronchiektasien, erweiterte Bronchien und Bronchiolen, die mit käsigem Material gefüllt sind. Selten treten pleurale Adhäsionen und Empyeme auf (INNES, 1956; zitiert nach TUFFERY u. INNES, 1963). Bei sehr schweren Fällen treten multilokulare Kavernen in einem ganzen Lobus oder mehreren Lobi auf, die von kollabiertem, kompaktem Lungenparenchym umgeben sind.

Mikroskopische Veränderungen an Respirationstrakt und Organen

Nach GANAWAY und ALLEN (1969) werden folgende Veränderungen beobachtet: Hyperplasie des lymphatischen Gewebes, Rundzellanhäufung um die Bronchien, Bronchiolen, Arterien, Arteriolen und Venen, hyperplastische Arteriosklerosen, Pneumonitiden, Atelektasen, squamöse Metaplasien, Abzessbildung, Indurationen, purulente

Bronchopneumonien, Bronchiektasien und kompensatorische Emphyseme. Als charakteristische, stets zu beobachtende Veränderung findet man eine periobronchiale Hyperplasie des lymphatischen Gewebes. Typisch für die CMP ist das Fehlen der Uniformität der Veränderungen bei Tieren desselben Alters, derselben Kolonie und besonders bei Ratten verschiedener Kolonien. Das Ausmaß und die Bedeutung der Variabilität ist schwer abzuschätzen, da es keine geeigneten Möglichkeiten gibt, den Anfang des Krankheitsprozesses oder seine einzelnen Entwicklungsstadien an lebenden Ratten festzustellen. Kleine Lymphfollikel in der Bronchialmukosa werden als normale histologische Zustände in den Rattenlungen angesehen (GANAWAY u. ALLEN, 1969). INNES und Mitarbeiter (1957) bemerken, daß Lymphgewebe ohne Follikelbildung pathologisch ist. Das Ausmaß dieses lymphatischen Gewebes ist abhängig von der Chronizität der Krankheit. Besteht keine enzootische Pneumonie, fehlt auch die Hyperplasie des lymphatischen Gewebes in der Lunge.

Nach KOHN und KIRK (1969) kommen die Lymphozyten auch in der Muscularis der Bronchien vor. Treten sie hingegen in kleinen Lymphzellaggregaten entlang der Bronchusbifurkation in der Bronchialschleimhaut von PDF- (pulmonary disease free) Ratten auf, so soll dies keine pathologische Erscheinung sein. Manchmal gehen sie nach

Beobachtungen von GANAWAY und ALLEN (1969) durch die zarte Muskelschicht der Mucosa keimfreier Ratten bis fast unter das Bronchialepithel. GIDDENS und WHITEHAIR (1969) sehen, daß gelegentlich in Lungen CMP-befallener Ratten und selten in Lungen konventioneller Ratten das Lymphgewebe den Bronchus vollständig umgibt. Dies steht im Gegensatz zur Ausbreitung periobronchialen Lymphgewebes in keimfreien und 'defined-flora' Ratten, wo es sich entfernt vom Bronchus, nur zum Teil um diesen herum ausbreitet. Sobald das peribronchiale Lymphgewebe zunimmt und sich unter dem Bronchialepithel ausbreitet, kann es zu einer Abnahme des Epithels vom zylindrischen zum kubischen Epitheltyp oder sogar zum einfachen squamösen Epithel kommen. Dabei gehen die Zilien verloren. Dieser Vorgang wird häufig bei CMP-Ratten gesehen, gelegentlich bei konventionellen Ratten, kaum bei keimfreien Ratten und bei 'defined-flora' Ratten.

Ein weiteres Merkmal besteht in einer Hyperplasie des Bronchialepithels mit papilliformen Auswüchsen (KOHN und KIRK, 1969; KLIENEBERGER-NOBEL, 1962). Neben diesen Erscheinungen kommt es nach Untersuchungen von BELL (1967) bei einer M. pulmonis-Infektion in der Bronchialmucosa von konventionellen Ratten zu einem Anstieg der Zahl von Becherzellen, der sich mit zunehmendem Alter

der Tiere noch vergrößert. Eine Bronchusdilatation ist die Folge starker peribronchialer Lymphozyteninfiltrationen.
Neben Bronchuserweiterungen kann es auch, abhängig von lokalen Druckverhältnissen, zu einem Kollaps der Bronchien kommen, deren Wandelastizität nachgelassen hat und die nur noch gefaltete Bänder oder Schläuche von Zylinderepithel innerhalb lymphatischer Zellansammlungen (WEISSBERG, 1969) bilden. Tracheaveränderungen werden von KOHN und KIRK (1969) nur bei mit M. pulmonis infizierten Ratten festgestellt.

INNES und Mitarbeiter (1967) haben bei Ratten mit einer Rhinitis polymorphkernige Leukozyten und desquamierte Epithelien im Exsudat gefunden. Das Exsudat der Otitis media hat eine ähnliche Zusammensetzung.

Makroskopische und mikroskopische Veränderungen einer M. pulmonis-Infektion bei Mäusen werden ausführlich bei folgenden Autoren beschrieben: NELSON (1937, 1957, 1958); EDWARD (1947, 1949); STRAUB (1949); HAGEMANN (1960); JOSHI und Mitarbeiter (1961); LUTSKY und ORGANICK (1966); GAY (1967); INNES und Mitarbeiter (1967); BRENNAN und Mitarbeiter (1969). Diese Berichte zeigen eine Übereinstimmung mit den vorher referierten Befunden bei Ratten. Die Monoinfektion mit M. pulmonis bei Ratten ist bisher nicht beschrieben worden.

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I. Material und Methode

a. Tiermaterial

1. In den Versuchsreihen 1; 2; 3a; 4a; 4b; 5a; 6 und 7 wurden keimfreie Wistarratten (Ursprung: Zentralinstitut für Versuchstierzucht, Hannover) verwendet. Bei den keimfreien Ratten wurde das Freisein von Mycoplasmen und Fehlen von Antikörpern gegen M. pulmonis durch Kulturversuche und die KBR gesichert.

2. Latent - mycoplasmen - monoinfizierte Wistarratten wurden in den Versuchsreihen 3b; 4c und 5b verwendet.

3. SPF- (specific-pathogen-free)-Wistarratten, die als "kontrolliert frei" von M. pulmonis deklariert waren, wurden als Kontrollgruppe in der Versuchsreihe 8 eingesetzt.

b. Haltung der Tiere

Die Keimfreiheit der Ratten wurde durch Haltung der Tiere in Keimfrei-Isolatoren vom Trexlertyp (Fa. Metall & Plastik, Radolfzell) aufrechterhalten. Innerhalb des Isolators wurden die Tiere in Makrolonkäfigen Typ III auf dampfsterilisierter Einstreu (Weichholzgranulat) gehalten. Dampfsterilisiertes (134°C/20 Min.) Futter (R 10 'fortified' der Fa. Altromin) wurde, ebenso wie destil-

liertes, autoklaviertes Wasser ad libitum gereicht.

Im Isolator erfolgte ein 6-facher Luftwechsel/Stunde. Der Hell-Dunkelrhythmus des Raumes betrug 12 : 12 Stunden.

c. Sterilkontrolle des Isolators

Während der Dauer des Versuches wurden wöchentlich Kotproben zu bakteriologischen Untersuchungen (Untersuchung nach WAGNER, 1959) entnommen. Zwei Isolatoren standen zur Verfügung. Der Isolator für die Versuchsreihen 1 und 2 war nur 7 Monate steril. Danach war dieser Isolator mit Bacillus subtilis kontaminiert. Bei den Versuchsreihen der Tiere aus 3 - 7 handelt es sich um Dibionten, die im Isolator 2 gehalten wurden.

d. Erreger

Für den Versuch wurde ein Mycoplasma pulmonis-Stamm 'Negroni-Strain' (Mycoplasma Reverance Laboratory, England; R.H. Leach) verwendet. Dieser Stamm wurde wegen seiner geringen Pathogenität gewählt, um einen Langzeitversuch zu gewährleisten.

e. Entnahme der Tiere für die Organproben

Für Proben ausgeschleuste Tiere wurden sofort mit Äther getötet. War Blut zur Serumgewinnung für die KBR erforderlich, erfolgte ein Entbluten.

Für den kulturellen Nachweis wurden die Organproben steril entnommen und zwar in der Reihenfolge: Geschlechtsorgane (Uterus oder Hoden), linke Niere, Milz, Leber. Dann erfolgte die Eröffnung der Brusthöhle und die Entnahme des Zwerchfellappens der Lungen.

Der Schädel wurde für die Organproben von Nase und Ohr enthäutet, längsgespalten und in Orbitahöhe quer zur Nasenspitze durchtrennt. Das Ohr wurde freipräpariert und bis zum Innenohr eröffnet.

f. Kulturversuch

Der Kulturversuch wurde nach der im Institut von JUHR und OBI (1970) beschriebenen Methode der Mycoplasmenisolierung durchgeführt. Die Organproben wurden nach der Entnahme in PPLO-Brühe (Difco) mit 1 % Serumfraktion und 1000 I.E. Penicillin verbracht, 3 Tage bei 37°C kultiviert. Danach erfolgte ein Ausstrich auf PPLO-Agar ohne Penicillin (Blindpassage). Dieser wurde bei 37°C inkubiert und vom 3. Tag an auf Mycoplasmen-

kolonien untersucht. Eine quantitative Beurteilung wurde versucht. Die Beurteilung erfolgte nach folgendem Schema:

-	keine Kolonien
+	3 Kolonien/Gesichtsfeld
++	5 Kolonien/Gesichtsfeld
+++	7-8 Kolonien/Gesichtsfeld
++++	mehr als 8 Kolonien/Gesichtsfeld

g. Serologische Untersuchung (KBR)

Die Komplementbindungsreaktion wurde mit M. pulmonis-Antigen (Microbiological Associates) nach der Methode von CARD (1959) modifziert von LEMCKE (1961) durchgeführt. Das Serum keimfreier Tiere diente als Negativkontrolle.

h. Pathologisch anatomische und histologische Untersuchungen

1. makroskopisch

Die Trachea wurde nicht abgebunden. Die Organe wurden in situ und nach der Entnahme mit freiem Auge und, wenn erforderlich, mit einer Lupe begutachtet. Nase und Ohr wurden nach der Eröffnung auf makroskopische Veränderungen untersucht.

2. mikroskopisch

Nach Fixation in 10 %igem Formalin wurden die zur histologischen Untersuchung bestimmten Organproben über die Alkohol-Xylol-Reihe in Paraffin eingebettet. Die Schnittdicke lag etwa bei 7 µ. Das Aufziehen der Schnitte erfolgte mit Eiweißglycerin. Die histologischen Schnitte wurden mit Hämalaun-Eosin und nach van Gieson gefärbt, mit Eukitt eingedeckt und unter einem binokularen Mikroskop untersucht.

II. Versuchsanordnung

Versuchsreihe 1

Ein trächtiges keimfreies Muttertier wurde im Isolator mit 0,1 ml M. pulmonis-Brühe (10^6 KBE/ml) intranasal infiziert. Von den nach 3 Tagen geborenen 10 Jungtieren wurde jeweils 1 Tier im Abstand von 4 Wochen aus dem Isolator entnommen und wie folgt untersucht:

1. kulturell
2. serologisch (KBR)
3. makroskopische und histologische Untersuchung folgender Organe: Nasenhöhlen, Innenohr, Lunge, Leber, Niere, Milz und die Geschlechtsorgane.

Versuchsreihe 2

13 keimfreie Ratten im Absatzalter wurden im Isolator mit 0,1 ml M. pulmonis-Brühe (10^6 KBE/ml) intranasal infiziert. Im Abstand von 4 Wochen wurde jeweils 1 Tier entnommen und wie folgt untersucht:

1. kulturell
2. serologisch (KBR)
3. makroskopische und histologische Untersuchung der in Versuchsreihe 1 aufgeführten Organe.

Versuchsreihe 3

a. Kulturelle Untersuchung von Feten 13 künstlich infizierter Mütter auf Mycoplasmen

b. Kulturelle Untersuchung von Feten 30 natürlich infizierter Mütter auf Mycoplasmen

Hochträchtige Tiere wurden mit Äther getötet und unter sterilen Kautelen je 5 Feten, nach Entfernen der Eihäute, Abflammen und Längsteilung zur Kultur angelegt. War der Kulturversuch bei auch nur einem Feten positiv (+), wurde der gesamte Wurf als infiziert beurteilt.

Versuchsreihe 4

a. Jungtiere wurden vom Tag der Geburt beginnend, im Alter von 1., 2., 5., 7., 10., 13., 16., 19., 30., 35. und 40. Tag dem Isolator entnommen. Es erfolgte eine kulturelle Untersuchung der Organe wie in Versuchsreihe 1 beschrieben. Nur die Lungen wurden histologisch untersucht.

b. Serologische Untersuchung (KBR) von Jungtieren 120 Tage alter, im Absatzalter künstlich mit M. pulmonis infizierter Mütter. Die Tiere wurden vom Tag der Geburt bis zum 40. Lebenstag untersucht.

Versuchsreihe 5

Immunsuppression mit Hydrocortison 0,2 ml = 5 mg/Tier/Tag (Hydrocortison-Kristallsuspension, Hoechst) i.m. 10 Tage lang.

a. bei 3 künstlich infizierten ♀ Tieren (10 Monate alt (2 Tiere), 12 Monate alt (1 Tier)

b. bei 3 natürlich infizierten ♀ Tieren (4 Monate alt).

Kulturelle, makroskopische und mikroskopische Untersuchung der Organe wie in Versuchsreihe 1 beschrieben.

Versuchsreihe 6

Immunsuppression mit Hydrocortison-Kristallsuspension bzw. Antilymphozytenserum (ALS) = Horse anti-(Rat lymphocyte) serum (Microbiol.Ass.Bethesda) bei natürlich mit M. pulmonis infizierten Ratten (6 Monate alt)

Dosierung des Hydrocortisons: 0,2 ml = 5 mg/Tier/Tag i.m. über 10 Tage

Dosierung des ALS:

0,2 ml/Tier/Tag in den ersten 3 Tagen, dann
0,4 ml/Tier/Tag in den folgenden 4 Tagen und
0,6 ml/Tier/Tag über die restlichen 3 Tage.

Hydrocortisonbehandlung

Entnahme von jeweils 4 Tieren:

a. am 1. Tag nach der Hydrocortisonbehandlung

b. am 10. Tag nach der Hydrocortisonbehandlung

ALS-Behandlung

Entnahme von jeweils 2 Tieren:

a. am 1. Tag nach der ALS-Behandlung

b. am 10. Tag nach der ALS-Behandlung

Kontrollen

Für die am 1. Tag nach der Hydrocortison- bzw. ALS-Behandlung entnommenen Tiere standen 2 unbehandelte Kontrolltiere zur Verfügung.
Für die am 10. Tag nach der Hydrocortison- bzw. ALS-Behandlung entnommenen Tiere standen 3 unbehandelte Kontrolltiere zur Verfügung.
Es erfolgte kulturelle und histologische Untersuchung der Lungen.

Versuchsreihe 7

4 entmilzte, mit M. pulmonis monoinfizierte Ratten wurden 10 Tage mit 0,2 ml = 5 mg/Tier/Tag Hydrocortison-Kristallsuspension i.m. appliziert. 1 keimfreie, entmilzte Ratte diente als Kontrolle. Es erfolgte die histologische Untersuchung der Lungen.

Versuchsreihe 8

SPF-Ratten, die "kontrolliert M. pulmonis frei" deklariert waren (♂, 12 Monate alt) wurden mit M. pulmonis-Brühe 0,1 ml (10^6 KBE/ml) intranasal geimpft und auf Lungenveränderungen histologisch untersucht.

III. Versuchsergebnisse

Sowohl bei den künstlichen als auch bei den natürlich infizierten Tieren waren keine klinisch sichtbaren Veränderungen aufgetreten.
Bei den Sektionen der Tiere aller Versuchsreihen konnten makroskopisch lediglich in den Nasenhöhlen und an den Lungen Veränderungen festgestellt werden.

Ein muco-purulentes Exsudat war in den Nasenhöhlen der Tiere aus den Versuchsreihen 1 ab 2. Lebensmonat und in den Versuchsreihen 2, 5a und 5b regelmäßig vorhanden. Bei den Tieren aus den anderen Versuchsreihen war das Exsudat vorwiegend seromucös.
Die Farbe der Lungen wechselte von blaß-rosa bis blaurot an den veränderten Bezirken. Im Entzündungsgebiet war die Konsistenz der Lungen weich-elastisch bis derb. Häufig enthielten die Trachea und die großen Bronchien etwas Blut. Die Lungenoberflächen erschienen häufig durch emphysematöse und atelektatische Bezirke uneben. Besonders bei den Tieren im Alter von 1 bis 40 Tagen sah man zahlreiche hämorrhagische Bezirke auf der Lungenoberfläche. Vom 6. Lebensmonat an traten vorwiegend auf der dorsalen Lungenoberfläche des linken und rechten caudalen Lungenlappens

grieskorngroße, weichliche, kompakte Knötchen auf, unabhängig von der Immunsuppression. Nur bei einer keimfreien, entmilzten Kontrollratte aus der Versuchsreihe 7 waren makroskopisch keine Lungenveränderungen zu sehen.
Abgesehen von den histologischen Untersuchungsergebnissen der Lungen und einer geringgradigen Sternzellaktivierung in den Lebern der Tiere aus den Versuchsreihen 1, 2, 5a und 5b konnten an allen übrigen Organen keine pathologischen Veränderungen festgestellt werden.

Versuchsergebnisse der Versuchsreihe 1
(Jungtiere einer künstlich mit M.pulmonis infizierten Mutter)

1. Kulturergebnis

Mycoplasmen wurden am häufigsten aus der Leber der Tiere (+++) und aus der Lunge (+++ bis ++) isoliert. Es folgten Nase, Ohr und Niere (++) und anschließend die Milz (++ bis +) sowie Uterus und Hoden (+) mit den niedrigsten Werten. Eine eindeutige Tendenz in Zunahme oder Abnahme des Erregers in den einzelnen Organen während der sich über Monate erstreckenden Untersuchungen konnte nicht festgestellt werden.

2. Serologisches Ergebnis

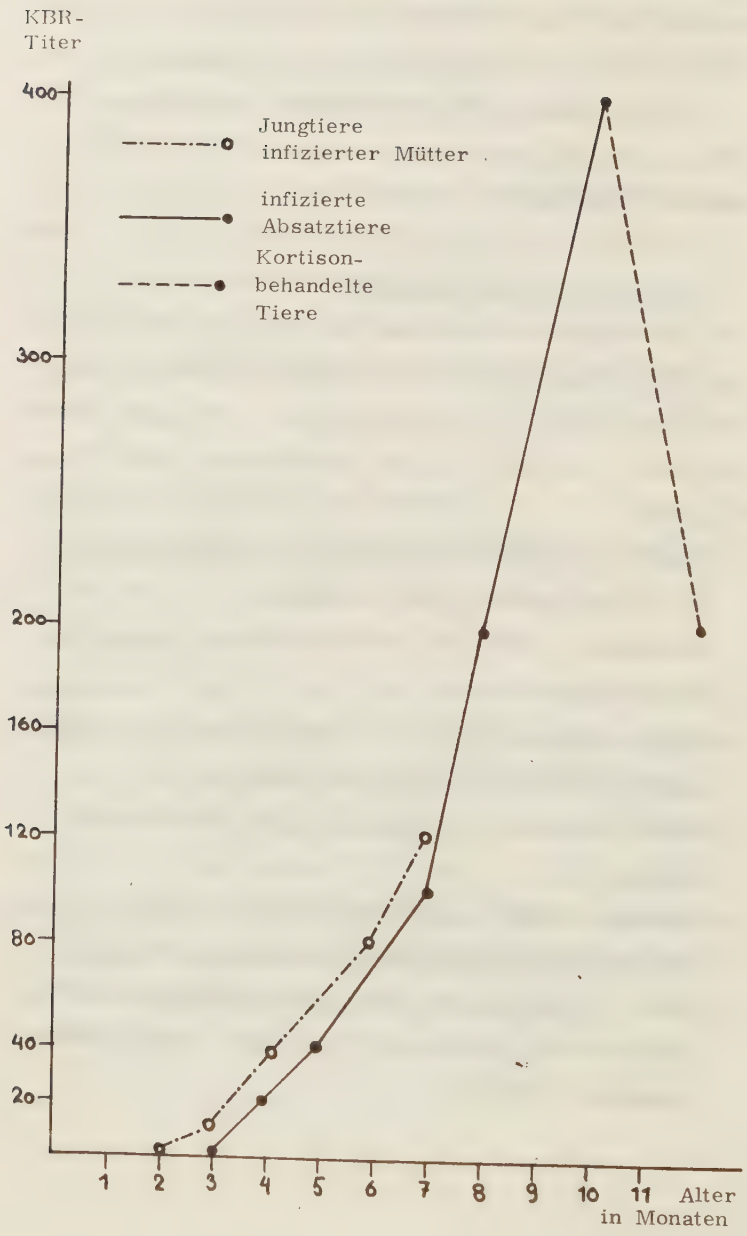
Bis zum Alter von 2 Monaten lag der KBR-Titer der Tiere unter 1 : 10, um im Alter von 3 Monaten auf 1 : 80 anzusteigen und bis zum Alter von 6 Monaten dort zu bleiben. Von diesem Zeitpunkt an lag der Endtiter dann bei 1 : 100 (Abb. 1).

3. Histologische Lungenbefunde

Bei allen Tieren sah man das Bild einer herdförmigen interstitiellen Pneumonie, die ab 2. Lebensmonat bei den Tieren mäßig bis mittelgradig war. Folgende Merkmale waren vorwiegend in den Lungenlappen dieser Tiere zu finden:

1. Eine 2-4 reihige Verbreiterung der Alveolarsepten im Entzündungsgebiet mit Ausdehnung auf alle Lungenlappen, jedoch von unterschiedlichem Ausmaß bei den einzelnen Tieren
2. Histio-lymphozytäre, ab 6. Lebensmonat leuko-lymphohistiozytäre Zellinfiltration der Septen
3. Mäßige bis starke Proliferation der Kapillarendothelien
4. Lockere, diffuse perivaskuläre Rundzellinfiltration
5. Vereinzelt perivaskuläre Eosinophilenansammlung
6. Mäßige Schwellung der Alveolarepithelien mit gelegentlicher Abschilferung in mehreren nebeneinanderliegenden Alveolen.

Abb. 1


KBR-
Titer
400
300
200
160
120
80
40
20
Jungtiere
infizierter Mütter
infizierte
Absatztiere
Kortison-
behandelte
Tiere
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
Alter
in Monaten

7. Herdförmiges, alveoläres Emphysem, besonders an den Lappenrändern und in den Lappenspitzen
8. Atelektatische Bezirke in der Umgebung von Entzündungsherden
9. Vereinzelte subpleurale lympho-histiozytäre granulomähnliche Zellansammlungen (Befund im 1., 6. und 7. Lebensmonat)
10. Lockere, diffuse peribronchiale Lymphzellansammlungen, die nur im Bereich der Bronchialverzweigung die Muscularis des Bronchus durchbrechen und sich bis unter das Bronchialepithel ausdehnen, ohne es zu beschädigen.

Bei dem 7 Monate alten Tier bestand neben den oben erwähnten Befunden eine Verquellung besonders der Intima der Lungengefäße mit Einbeziehung aller Gefäßwandschichten.

Versuchsergebnisse der Versuchsreihe 2

(Künstlich infizierte Absatzratten)

1. Kulturergebnis

Nach den Kulturergebnissen waren bei diesen Tieren 12 Tage nach der intranasalen Injektion Mycoplasmen in folgenden untersuchten Organen nachzuweisen: Nase, Ohr, Lunge, Leber, Niere, Milz, Uterus oder Hoden. Während der Versuchsdauer konnte eine intensive Mycoplasmeniso-

lierung in erster Linie aus der Leber (+++) und in absteigender Reihenfolge aus der Lunge (+++ bis ++), Nase und Ohr (++ bis +++), Niere und Milz (++ bis +) sowie aus dem Uterus (+ bis ++) bzw. den Hoden (+) erfolgen.

2. Serologisches Ergebnis

Bis zum Alter von 5 Monaten lagen die KBR-Titer unter 1 : 10 und im 5. Monat bei 1 : 80. Sie blieben dort bis sie im Alter von 8 Monaten auf 1 : 200 und im Alter von 9 Monaten auf 1 : 400 anstiegen (Abb.1).

3. Histologische Lungenbefunde

Bei allen Tieren sah man in den Lungen das Bild einer mäßigen, herdförmigen interstitiellen Pneumonie, die bei den einzelnen Tieren unterschiedlich auf die einzelnen Lappen verteilt war, ohne eine besondere Regelmäßigkeit erkennen zu lassen.
Folgende Merkmale waren vorwiegend in den Lungenlappen dieser Tiere zu finden:

1. Eine 3-5 reihige Verbreiterung der Alveolarsepten
2. Vorwiegend histiozytäre Zellinfiltration der Septen
   Vereinzelt traten Lymphozyten auf und ab 4. Lebensmonat sah man vermehrt polymorphkernige Leukozyten.
3. Mäßige Kapillarendothelschwellung

4. Vereinzelt im Entzündungsgebiet Stellen mit geringgradiger Kapillarhyperämie
5. Mäßiges perivaskuläres Ödem an einigen kleineren und mittleren Lungengefäßen
6. Lockere, perivaskuläre Rundzellinfiltration, die ab 5. Lebensmonat zunahm und an einzelnen Gefäßen stärker auftrat
7. Perivaskuläre Eosinophilenansammlung, die bei den 2, 5 und 7 Monate alten Tieren am stärksten war
8. Emphysematös aufgeblähte Alveolen besonders zwischen den stark verbreiterten Alveolarsepten, sowie ein mäßiges, alveoläres Emphysem vereinzelt in den Lappenspitzen und an den Lappenrändern
9. Ab 3. Lebensmonat unregelmäßig stark auftretende subpleurale lympho-histiozytäre granulom-ähnliche Zellansammlungen, besonders an den Lappenrändern und in den Lappenspitzen
10. Peribronchiale Lymphzellinfiltration besonders im Verzweigungsbereich der Hauptbronchien bis unter das Bronchialepithel reichend, mit starker Ausdehnung in die Muscularis des Bronchus, wobei es an einigen Stellen zur Verdrängung der Muskelfasern kam. Sonst nur locker diffuse peribronchiale Rundzellinfiltration
Bei dem 2 Monate alten Tier kamen neben den subpleuralen lympho-histiozytären granulom-ähnlichen Zellansammlungen gleichartige auch perivaskulär vor.

In ihrer Umgebung fand man meist stark gequollene und zum Teil abgeschilferte Alveolarepithelien. Bei dem 5 Monate alten Tier war die interstitielle Pneumonie im Bereich der Bronchialverzweigung ausgebreitet.

Versuchsergebnisse der Versuchsreihe 3

(Feten künstlich und natürlich infizierter Mütter)

a. Kulturergebnis von Feten von 13 künstlich infizierten Müttern.

   Mycoplasmen konnten geringgradig (+) aus Feten von 13 Würfen isoliert werden.

b. Kulturergebnis von Feten von 30 natürlich infizierten Müttern.

   Aus Feten von 26 Würfen konnten Mycoplasmen geringgradig (+) isoliert werden.

Versuchsergebnisse der Versuchsreihe 4

(Jungtiere künstlich und natürlich infizierter Mütter)

1. Kulturergebnis

Aus den untersuchten Lungen wurden die meisten Mycoplasmen isoliert, nämlich (++ bis +++). Aus Ohr und aus dem Nasenrachenraum sowie Leber, Niere, Milz und Geschlechtsorganen wurden Mycoplasmen (++ bis +) isoliert. Dieses Ergebnis lag vom 1. bis zum 40. Lebenstag vor.

2. Serologisches Ergebnis

Die serologischen Befunde der Jungtiere von künstlich infizierten Müttern werden in Abb. 2 wiedergegeben. Als Vergleichspunkte wurden die Titer der Mütter mit angegeben. Der Titer der künstlich mit M. pulmonis infizierten Mütter betrug 1 : 100. (Abb. 2)

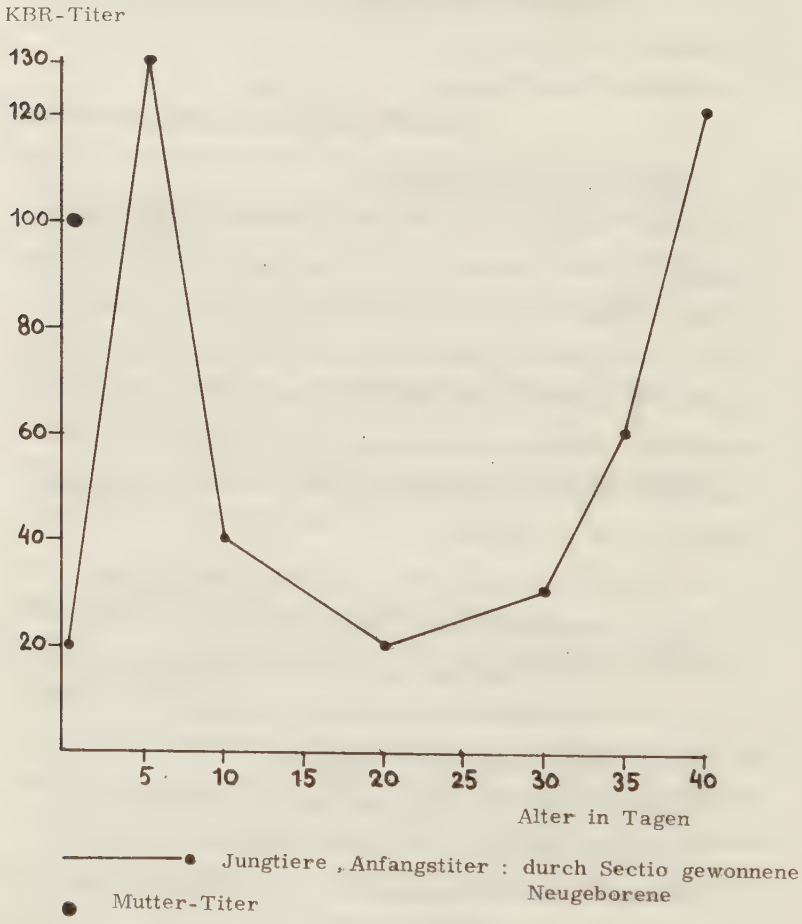
3. Histologische Lungenbefunde

Bei allen Tieren sah man eine herdförmige interstitielle Pneumonie. Ihre Intensität und Ausdehnung innerhalb einzelner Lappen und bei den einzelnen Tieren der verschiedenen Altersgruppen erschienen oft sehr unterschiedlich. Bei den 1 bis 5 Tage alten Tieren war sie besonders im Gebiet der Bronchialverzweigung lokalisiert.
Folgende Merkmale waren vorwiegend in den Lungenlappen dieser Tiere zu finden:

1. Die Alveolarsepten waren 2-3 reihig verbreitert
2. Histio-lymphozytäre Zellinfiltration der Septen
3. Geringgradige Schwellung der Alveolarepithelien in mehreren nebeneinanderliegenden Alveolen
4. Mäßige Kapillarendothelschwellung
5. Geringgradige Proliferation des Gefäßendothels
   Die leicht geschwollenen Gefäßendothelien ragten kugelig in das Gefäßlumen vor, und manchmal waren kleine Gefäße dadurch vollständig eingeengt.

Abb. 2

KBR-Titer-Entwicklung von Jungtieren infizierter Mütter



6. Vereinzelt geringgradige Verquellung der Media bei kleineren Lungengefäßen
7. Mäßiges perivaskuläres Ödem bei einigen kleinen und mittleren Lungengefäßen
8. Geringgradiges alveoläres Emphysem in den Lappenspitzen
9. Vereinzelt atelektatische Bezirke am Übergang vom Entzündungsbereich in das unveränderte Lungengewebe
10. Herdförmige intraalveoläre Blutungen

Ab 13. Lebenstag sah man deutlich einzelne perivaskuläre und peribronchiale Lymphozytenanhäufungen. Vom 30. Tag kamen vereinzelt granulomähnliche, histo-lymphozytäre Zellansammlungen vor, die vorwiegend in den Lappenspitzen subpleural zu finden waren. In diesem Alter sah man stellenweise eine geringgradige Insudation der Gefäßwände. Im Alter von 40 Tagen traten kleine, unregelmäßig im Lungenparenchym verteilte lympho-histiozytäre Zellansammlungen auf.

Versuchsergebnisse der Versuchsreihe 5

(Immunsuppression mit Hydrocortison bei künstlich und natürlich mit M. pulmonis infizierten ♀ Ratten)

a. Künstlich infizierte Tiere

1. Kulturergebnis

Am häufigsten wurden Mycoplasmen aus der Lunge, Nase, Ohr und Uterus (++ bis +++) und in absteigender Häufigkeit aus der Niere (++ bis +) und der Milz (+ bis ++) der künstlich infizierten Tiere isoliert.

2. Serologisches Ergebnis

Der KBR-Titer der Tiere betrug nach der Hydrocortisonbehandlung 1 : 200 (Abb. 1)

3. Histologische Lungenbefunde

Bis auf das Muttertier, dessen Lunge nur eine herdförmig interstitielle Pneumonie aufwies, sah man bei den anderen Tieren eine mäßige bis mittelgradige diffuse interstitielle Pneumonie, die alle Lungenlappen einbezog.
Folgende Merkmale waren in allen Lungenlappen der Tiere zu finden:

1. Eine 2-5 reihige Verbreiterung der Alveolarsepten
2. Histio-lymphozytäre Zellinfiltration der Septen
   Vereinzelt kamen auch polymorphkernige Leukozyten vor.
3. Vereinzelt Gefäßendothelschwellung mit Quellung der Media
4. Mäßige Kapillarendothelproliferation
5. Perivaskuläre lympho-histiozytäre Zellinfiltration

Bei einem Tier war ein lympho-histiozytäres Granulom in einer Lappenspitze zu sehen.

b. Natürlich infizierte Tiere

1. Kulturergebnis

Mycoplasmen wurden am häufigsten aus der Leber (++++ bis +++), den Lungen (+++ bis ++), dem Ohr (+++), dem Uterus (+++ bis ++) sowie aus Niere, Milz und Nase (++ bis +) der natürlich infizierten Tiere isoliert.

2. Histologische Lungenbefunde

Die Lungen dieser Tiere zeigten eine mäßige bis mittelgradige diffuse interstitielle Pneumonie, die sich besonders intensiv im Gebiet um die Bronchialverzweigungen ausdehnte. Folgende Merkmale waren in den Lungenlappen dieser Tiere zu finden:

1. Eine 2-4 reihige Verbreiterung der Alveolarsepten
2. Histio-lymphozytäre Zellinfiltration der Septen sowie vereinzelt auch Auftreten von polymorphkernigen Leukozyten
3. Vereinzelt herdförmige Alveolarepithelschwellung
4. Perivaskuläre diffuse Rundzellansammlungen
5. Bei 2 Tieren lympho-histiozytäre Granulome in verschiedenen Lungenlappenspitzen
6. Geringgradiges alveoläres Emphysem in den Lappenspitzen

Versuchsergebnisse der Versuchsreihe 6

(Immunsuppression mit Hydrocortison bzw. ALS)

1. Kulturergebnis

a. Tiere, die 1 Tag nach der Hydrocortison- bzw. ALS-Behandlung, einschließlich der Kontrollen entnommen wurden:

Das Kulturergebnis für die hydrocortison-behandelten Tiere, einschließlich der Kontrolltiere, zeigte das gleiche Bild; Mycoplasmen wurden aus Nase (+ bis ++), Lunge (+ bis ++) und Ohren (++) isoliert.

Bei den mit ALS-behandelten Tieren konnten sie nicht aus dem Ohr, jedoch aus der Lunge (+) und aus der Nase (+) isoliert werden.

b. Tiere, die 10 Tage nach der Hydrocortison- bzw. ALS-Behandlung einschließlich der Kontrollen entnommen wurden:

Das Resultat der Mycoplasmenisolierung bei den Tieren, die 10 Tage später entnommen wurden, ergab bei den mit Hydrocortison behandelten Tieren, positive Befunde in Nase, Ohr und Lunge (++).

Bei den mit ALS behandelten Tieren konnten Mycoplasmen aus den untersuchten Lungen (++) und aus Nase (+ bis ++), sowie aus dem Ohr (++) isoliert werden.

Bei den Kontrolltieren lag das Ergebnis bei den Lungen (+++) etwas höher. In der Nase und dem Ohr (++) zeig-

ten sich keine Veränderungen im Vergleich zu den behandelten Tieren.

2. Histologische Lungenbefunde

Hydrocortisonbehandlung

a. Tiere, die 1 Tag nach der Hydrocortisonbehandlung entnommen wurden:

Diese Tiere hatten alle eine herdförmige interstitielle Pneumonie.

Folgende Merkmale waren bei den Tieren in den Lungenlappen zu finden:

1. Eine 2-3 reihige Verbreiterung der Alveolarsepten
2. Rundzellinfiltration der Septen
3. Geschwollene und zum Teil auch abgeschilferte Alveolarepithelien
4. Locker diffuse perivaskuläre lympho-histiozytäre Zellinfiltration, sowie vereinzelt auch Eosinophile
5. Geringgradige Endothelproliferation, vorwiegend bei kleineren Gefäßen
6. Emphysematöse Alveolen in besonders zelldichten pneumonischen Bezirken

b. Tiere, die 10 Tage nach der Hydrocortisonbehandlung entnommen wurden:

Bis auf 1 Tier war bei allen Tieren nach der Hydrocortisonbehandlung eine mäßige bis mittelgradige diffuse interstitielle Pneumonie im Verzweigungsbereich der Hauptbronchien zu sehen.

Das oben erwähnte Tier hatte nur einen interstitiellen Entzündungsherd am scharfen Rand des rechten Zwergfelllappens. In den anderen Lungenlappen sah man bei diesem Tier nur kleine, zahlreiche Herde, die aus vorwiegend mit Zelltrümmern angefüllten Alveolen bestanden.

Folgende Merkmale waren in den Lungenlappen dieser Tiere zu finden:

1. Im Bereich vornehmlich der Bronchialverzweigung 3-4reihig verbreiterte Alveolarsepten
2. Histiozytäre Zellinfiltration der Septen
3. Locker perivaskuläre und peribronchiale histiolymphozytäre Zellinfiltration
4. Geringgradig gequollene Media an den kleineren Lungengefäßen
5. Endothelproliferation bei kleinen Gefäßen
6. Häufig im Bereich dieser Gefäße ein geringgradiges perivaskuläres Ödem
7. Geringgradiges alveoläres Emphysem in den Lappenspitzen

Nur bei einem Tier sah man eine deutlich stärkere, peribronchiale Ausbreitung des lymphoreticulären Gewebes bis unter das Bronchialepithel, ohne dieses jedoch zu zerstören.

Ein anderes Tier hatte vereinzelte lympho-histiozytäre granulomähnliche Zellansammlungen im linken caudalen Lungenlappen und zwar subpleural.

ALS-Behandlung

a. Tiere, die 1 Tag nach der ALS-Behandlung entnommen wurden:
   Bei diesen Tieren war eine mäßige, interstitielle Pneumonie, besonders im Bereich der Bronchialverzweigung, ausgebreitet.

Folgende Merkmale konnte man in den Lungenlappen dieser Tiere finden:

1. Eine 3-4 reihige Verbreiterung der Alveolarsepten
2. Vorwiegend histiozytäre Zellinfiltration, nur vereinzelt Lymphozyten und einige Plasmazellen, sowie polymorphkernige Leukozyten in den Septen
3. Perivaskuläre und peribronchiale Eosinophileninfiltration
4. Leichte Kapillarhyperämie im Entzündungsgebiet
5. Mäßige Endotheproliferation
6. Perivaskuläre Rundzellanhäufungen
7. Geringgradige Atelektase am Rand des Entzündungsgebietes

b. Tiere, die 10 Tage nach der ALS-Behandlung entnommen wurden:

Bei diesen Tieren herrschte ebenfalls das Bild einer mäßigen, insterstitiellen Pneumonie vor. Auch hier lagen die pneumonischen Bezirke mehr in der Nähe der Bronchialverzweigung. Folgende Merkmale konnte man in den Lungenlappen dieser Tiere finden:

1. Eine 3-4 reihige Verbreitung der Alveolarsepten
2. Vorwiegend histiozytäre Zellinfiltration, nur vereinzelt Lymphozyten und einige Plasmazellen sowie polymorphkernige Leukozyten in den Septen
3. Perivaskuläre und peribronchiale Eosinophileninfiltration
4. Leichte Kapillarhyperämie im Entzündungsgebiet
5. Mäßige Endothelproliferation
6. Perivaskuläre Rundzellanhäufungen
7. Geringgradige Atelektase am Rand des Entzündungsgebietes

b. Tiere, die 10 Tage nach der ALS-Behandlung entnommen wurden:

Bei diesen Tieren herrschte ebenfalls das Bild einer mäßigen, interstitiellen Pneumonie vor. Auch hier lagen die pneumonischen Bezirke mehr in der Nähe der

Bronchialverzweigung.

Folgende Merkmale waren bei allen Tieren in den Lungenlappen zu finden:

1. Eine 2-4 reihige Verbreiterung der Alveolarsepten
2. Histio-lymphozytäre Zellinfiltration der Septen
   Vereinzelt Plasmazellen und polymorphkernige Leukozyten
3. Emphysematöse Alveolen in den soliden Entzündungsgebieten
4. Perivaskuläre lympho-histiozytäre Zellinfiltrationen
   Vereinzelt auch Eosinophilenansammlung
5. Bei kleinen Lungengefäßen sah man eine Endothelproliferation und vereinzelte Gefäße mit einer geringgradig gequollenen Media
6. Geringgradiges alveoläres Emphysem in einzelnen Lappenspitzen

Bei einem Tier war die Umfangsvermehrung der peribronchialen Lymphfollikel sehr ausgedehnt. Sie erstreckte sich bis dicht unter das Bronchialepithel. Die Muscularis des Bronchus war in diesem Gebiet in ihrem Verlauf unterbrochen.

Kontrollen

a. Kontrollen für die Tiere, die 1 Tag nach Abschluß der Hydrocortison- und ALS-Behandlung entnommen wurden:

Auch diese beiden Tiere hatten eine interstitielle Pneumonie, die bei Tier 1 aus kleinen Herden bestand, bei Tier 2 lobär ausgebreitet war und hier besonders den rechten Mittellappen befallen hatte.

Folgende Merkmale waren bei diesen Tieren in den Lungenlappen zu finden:

1. Eine 2-5 reihige Verbreiterung der Alveolarsepten
2. Histio-lymphozytäre Zellinfiltration der Septen
3. Zahlreiche emphysematöse Alveolen im Entzündungsgebiet
4. Mäßiges perivaskuläres Ödem der mittelgroßen Lungengefäße
5. Mittelgradige Eosinophileninfiltration um die kleinen Lungengefäße
6. Mäßige Endothelproliferation der kleineren Gefäße
7. Starke perivaskuläre Rundzellinfiltration, die bei einigen kleinen Gefäßen kaum noch ein Lumen erkennen ließen, da sie es zusammenzudrücken schienen

Bei Tier 1 sah man im rechten Lungenlappen eine subpleural gelegene granulomähnliche lympho-histiozytäre Zellansammlung.

b. Kontrollen für die Tiere, die 10 Tage nach Abschluß der Hydrocortison- und ALS-Behandlung entnommen wurden:

Bei diesen Tieren fand man ebenfalls eine mäßige bis mittelgradige interstitielle Pneumonie, die sich über alle Lungenlappen erstreckte und dabei vorwiegend im Bereich der Bronchialverzweigung lokalisiert war.

Folgende Merkmale waren in den Lungenlappen dieser Tiere zu finden:

1. Eine Verbreiterung der Alveolarsepten auf 2-4 Reihen
2. Histio-lymphozytäre Zellinfiltration der Septen, vereinzelt Plasmazellen und polymorphkernige Leukozyten sowie Eosinophile
3. Mäßige Kapillarhyperämie
4. In den soliden Entzüdungsgebieten zahlreiche emphysematöse Alveolen
5. Vermehrtes Auftreten von perivaskulären Rundzellinfiltrationen
6. Zahlreiche perivaskuläre Eosinophilenansammlungen um kleine Lungengefäße
7. Vereinzelte auch peribronchial im Gebiet der Hauptbronchien kleine Eosinophileninfiltrate

8. Geringgradige Quellung der Gefäßwände kleiner Lungengefäße
9. Herdförmige atelektatische Bezirke im Anschluß an die zelldichten Bezirke

Subpleural im Mittellappen sah man bei einem Tier wieder eine kleine lympho-histiozytäre granulomähnliche Zellansammlung.

Versuchsergebnisse der Versuchsreihe 7
(Immunsuppression mit Hydrocortison bei entmilzten, monoinfizierten Ratten)

1. Histologische Lungenbefunde

a. Tiere, die 1 Tag nach der Hydrocortisonbehandlung entnommen wurden:
Die Tiere hatten eine mäßige bis mittelgradige interstitielle Pneumonie, die herdförmig auf alle Lungenlappen der Tiere verteilt war.
Folgende Merkmale waren in den Lungenlappen der Tiere zu finden:
1. Eine 2-4 reihige Alveolarseptenverbreiterung
2. Starke histio-lymphozytäre Zellinfiltration der Septen; vereinzelt polymorphkernige Leukozyten; perivaskulär und im peribronchialen Bindegewebe vereinzelt Plasmazellen

3. Emphysematöse Alveolen in den soliden pneumonischen Bezirken
4. Vereinzelt herdförmige Hämorrhagien
5. Geringgradiges Adventitiaödem bei den großen und mittleren Lungengefäßen
6. Perivaskuläre, locker diffuse lympho-histiohytäre Zellansammlungen

b. Tiere, die 10 Tage nach der Hydrocortisonbehandlung entnommen wurden:

Diese Tiere hatten eine mäßige, lobäre, interstitielle Pneumonie.

Folgende Merkmale waren in den Lungenlappen dieser Tiere zu finden:

1. Eine 2-4 reihige Verbreiterung der Alveolarsepten
2. Histio-lymphozytäre Zellinfiltration der Septen; vereinzelt polymorphkernige Leukozyten, Eosinophile und gequollene Alveolarepithelien, deutliche Ausdehnung des peribronchialen Lymphgewebes in der Bronchialverzweigung bis unter das Epithel
3. Peribronchiale herdförmige atelektatische Bezirke in Umgebung der Bronchialverzweigung
4. Mäßiges alveoläres Emphysem in den Lappenspitzen
5. Starke Kapillarhyperämie in den soliden pneumonischen Bezirken

6. Perivaskulär locker diffuse Rundzellinfiltrate, sowie perivaskuläre Eosinophilenansammlung

Bei einem Tier kam subpleural eine granulomatöse, lymphohistiozytäre Zellanhäufung im kranialen rechten Lungenlappen vor.

Kontrolle für die untersuchten Tiere

In den Lungenlappen sind die Alveolarsepten geringgradig zellig verbreitert. In den verbreiterten Septen herrschte eine starke kapilläre Hyperämie. In den Septen befanden sich vorwiegend Blutzellen. Bis auf ein leichtes, alveoläres Emphysem in einigen Lappenspitzen waren keine weiteren Befunden festzustellen.

Versuchsergebnisse der Versuchsreihe 8

(Künstlich infizierte, "M.pulmonis frei" deklarierte SPF-Ratten)

1. Histologische Lungenbefunde

In den Lungen der SPF-Ratten sah man eine zum Teil lobäre und zum Teil auch herdförmige interstitielle Pneumonie. Auffällig war bei diesen Tieren eine deutliche Zunahme des peribronchialen Lymphgewebes und der perivaskulären Rundzellanhäufungen. Besonders im Verzweigungsgebiet der Hauptbronchien dehnte sich das Lymphgewebe oft bis unter das

Epithel aus, wobei es meist die Muscularis des Bronchus durchbrach, die teilweise nicht mehr zu sehen war. Ein Drittel bis zwei Drittel der Bronchuswandung wurden häufig davon eingenommen. An manchen Stellen wurde das stark von Lymphozyten unterwanderte Epithel kubisch, und vereinzelt fehlten die Zilien.
Folgende Merkmale waren außerdem in den Lungen dieser Tiere zu finden:

1. Eine 2-4 reihige Verbreiterung der Alveolarsepten
2. Histio-lymphozytäre Zellinfiltration der Septen sowie häufiger als bei den keimfreien Tieren auftretende polymorphkernige Leukozyten
3. Mäßige bis mittelgradige herdförmige Alveolarepitheldesquamation. Teilweise füllten zwei oder drei blasig aufgetriebene Zellen eine Alveole aus
4. Mittelgradige Kapillarhyperämie im Entzündungsgebiet
5. Mäßige Endothelproliferation bei kleinen Lungengefäßen
6. Vereinzelt eine leichte Insudation der Media bei kleinen Lungengefäßen, die häufig etwas aufgefasert erschien
7. Mantelartige Eosinophileninfiltration um kleine Gefäße

8. In einigen Lungenlappenspitzen sah man ein mäßiges alveoläres Emphysem
9. Geringgradige Atelektase am Rand der entzündlichen Bezirke

An einigen Gefäßen sah man bei Tier 3 in der Media vermehrt polymorphkernige Leukozyten. Bei diesem Tier 3 und Tier 4 kamen einige, vorwiegend aus Lymphozyten bestehende, subpleurale granulomähnliche Zellansammlungen vor, die ausnahmslos in den rechten Lungenlappen lokalisiert waren.

D. DISKUSSION

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Infektionsversuche an Ratten mit Mycoplasma pulmonis durchgeführt. Neben einer künstlichen Infektion keimfreier und SPF-Ratten mit M.pulmonis, 'Negroni-Strain', wurden natürlich mit M.pulmonis infizierte Tiere in die Untersuchungen einbezogen.
In 5 Versuchsreihen wurde die Empfänglichkeit, der Infektionsverlauf, das klinische Bild, die pathologisch-histologischen Veränderungen und die Antikörperentwicklung an jugendlichen und erwachsenen Ratten untersucht.

In 3 weiteren Untersuchungsreihen wurde versucht, bei einer latenten Mycoplasmeninfektion ein Krankheitsbild zu provozieren.
Weiterhin wurde versucht, eine Verbindung zwischen den pathologischen Befunden, dem kulturellen Erregernachweis und dem serologischen Antikörperbefund herzustellen.

Der schwach pathogene Negronistamm ist zu Infektionsversuchen wiederholt verwendet worden (EDWARD, 1947; KLIENEBERGER-NOBEL, 1962; NELSON, 1963; LUTSKY und ORGANICK, 1966; KOHN und KIRK, 1969 sowie SETHI und TESCHNER, 1970). Seine Pathogenität wurde auch in diesen Versuchen nachgewiesen. Die künstliche Infektion gelang bei intranasaler

Verabfolgung des Erregers bei SPF-Ratten und gnotobiotischen Tieren verschiedenen Alters. Die Jungen künstlich infizierter Mütter übernahmen die Infektion auf natürlichem Wege.

Klinische Erscheinungen, wie sie in der Literatur von NELSON (1957) sowie INNES und Mitarbeitern (1967) bei Mäusen, und JOSHI und Mitarbeitern (1961) bei Ratten beschrieben worden sind, konnten bei SPF- und gnotobiotischen, künstlich und natürlich infizierten Ratten nicht festgestellt werden. Eine Rhinitis mit muco-purulenten Exsudat konnte erst bei der Autopsie nachgewiesen werden.

Der früheste kulturelle Nachweis von Mycoplasmen erfolgte aus Feten natürlich und künstlich infizierter Mütter (Vers. 3), wie es auch von FLYNN und Mitarbeitern (1968) bei Mäusen und GRAHAM (1963) bei Ratten beschrieben wurde. Mycoplasmen wurden vom 1. Lebenstag an vorwiegend aus der Lunge und weniger zahlreich aus Nasenhöhle, Ohr, Leber, Niere, Milz und den Geschlechtsorganen isoliert. Bei natürlich infizierten Jungtieren (Vers. 1), deren Mutter 3 Tage vor der Geburt intranasal infiziert worden war sowie bei künstlich infizierten Absatztieren (Vers. 2) wurden die Mycoplasmen hauptsächlich aus Leber, Lunge, Nasenhöhle und Ohr und weniger zahlreich aus Niere, Milz und den Geschlechtsorganen isoliert.

Es wurde versucht, den Infektionsverlauf anhand des kulturellen Mycoplasmennachweises in den Organen zu beurteilen. Eine Zunahme der Mycoplasmen in den Organen der künstlich und natürlich infizierten Tiere konnte ab 2. Lebensmonat festgestellt werden. Die Tendenz einer weiteren Zu- oder Abnahme im Verlauf der folgenden Lebensmonate bis zum 10. Monat war nicht ersichtlich.

Berichte in der Literatur weisen darauf hin, daß Mycoplasmen außer aus den Lungen und dem oberen Respirationstrakt auch aus anderen Organen isoliert werden können, allerdings nicht regelmäßig. So konnten WARD und JONES (1962) nur am Tage nach der Beimpfung Mycoplasmen aus der Leber und der Milz isolieren. NELSON (1954) gelang es bei Mäusen während der 3. und 5. Woche regelmäßig, jedoch nicht nach der 12. Woche post infectionem, Mycoplasmen aus dem Ovar und dem Uterus nachzuweisen. In den eigenen Untersuchungen dagegen wurden die Mycoplasmen regelmäßig in allen untersuchten Organen der künstlich und natürlich infizierten Tiere gefunden. Die Ergebnisse von OSHIMA und OSADA (1968), daß Mycoplasmen häufiger im Respirationstrakt älterer männlicher Ratten vorkommen, konnten in dieser Arbeit nicht bestätigt werden.

Aufgrund der kulturellen Untersuchungen können verschiedene Infektionswege angenommen werden. Die Erregerausbreitung in alle Organe bei künstlich intranasal infizierten Absatztieren und erwachsenen Tieren zeigt, daß der Respirationstrakt eine geeignete Eintrittspforte für den Erreger darstellt. Daneben werden als weitere Eintrittspforte die Konjunktiven diskutiert (NELSON, 1958). Der Nachweis von Mycoplasmen in Feten und der positive Antigennachweis in den verschiedenen Organen der Feten (JUHR und HILLER, 1970), spricht dafür, daß beim Vorliegen einer Mycoplasmeninfektion in einem Tierbestand die intrauterine Infektion der wichtigste Weg der Infektionsausbreitung ist und zur Entwicklung einer latenten Erkrankung führt. Da Mycoplasmen auch in Rattenhoden gefunden wurden, kann eine Übertragung beim Deckakt nicht ganz ausgeschlossen werden. Dagegen würden Befunde von NELSON (1954) sprechen, der Mycoplasmen des katarrhalen Typs in die Vagina von Mäusen applizierte, wo sie stationär blieben und von dort nicht auf andere Mäuse übertragen wurden.

Die Befunde der KBR zeigten, daß die Infektion meßbare Antikörpertiter bewirkte. Mit zunehmendem Alter der Tiere stiegen die KBR-Titer parallel zum Umfang der pathologischen Ver-

änderungen der mit Mycoplasmen infizierten Tiere an, wie es auch von LEMCKE (1961) beschrieben wurde. Bei künstlich infizierten Tieren wurden geringe Titer erst 2 Monate nach der Infektion gefunden. KLIENEBERGER-NOBEL (1962) stellte fest, daß die Seren sehr junger Ratten (4-8 Wochen alt) wenig oder keine Antikörper gegenüber dem Antigen aus infizierten Rattenlungen besaßen. Bei den eigenen Befunden lag der Titer von Feten künstlich infizierter Mütter, die einen Titer von 1 : 100 aufwiesen, bei 1 : 20. Durch die Kolostralmilch kommt es zu einer passiven Immunisierung am ersten Lebenstag und zu einem Titeranstieg der Jungtiere in Abhängigkeit vom Mutter-Titer. Der passive Schutz fällt mit der Halbwertzeit der γ-Globuline ab. Um die Zeit des Absatzalters erreicht der Antikörperspiegel beim Jungtier einen Tiefstand. Die eigene Antikörperproduktion beginnt um den 30. Lebenstag. Am 40. Lebenstag liegen die Antikörpertiter über den Titern der Muttertiere. Dabei sind diese Jungtiere als pränatal infiziert anzusehen. Demgegenüber wurde beobachtet, daß bei Jungtieren, die 3 Tage nach der künstlichen Infektion der Mutter geboren wurden, die Antikörperproduktion zu einem späteren Zeitpunkt beginnt und dann langsam ansteigt. Die höchsten gemessenen Anti-

körpertiter lagen bei diesen Tieren bei 1 : 100, bei künstlich infizierten Tieren bei 1 : 400.
Makroskopische Lungenveränderungen waren bei den untersuchten Tieren nur in geringem Umfang vorhanden. Diese waren unspezifisch, wie es bei Ratten und Mäusen von NELSON (1940, 1957, 1958) und LUTSKY und ORGANICK (1966) beschrieben wurde.
Im Gegensatz zu den unspezifischen makroskopischen Befunden konnte bei den mikroskopischen Untersuchungen ohne Ausnahme bei allen Tieren eine meist herdförmige, häufig in ihrer Ausdehnung lobär begrenzte, mäßige bis mittelgradige interstitielle Pneumonie gefunden werden, wobei bei den einzelnen Tieren in unterschiedlicher Ausprägung folgende Befunde erhoben wurden: Hyperplasie der peribronchialen Lymphfollikel, die sich, besonders im Gebiet der Bronchialverzweigungen, unter Durchbrechung der Muscularis bis direkt unter das Bronchialepithel ausdehnten; perivaskuläre lympho-histiozytäre, oft randständige und in den Lappenspitzen vorkommende granulomähnliche Zellansammlungen, große, oft geschwollene Alveolarepithelien, vorwiegend im Verzweigungsbezirk der Hauptbronchien oder in Gefäßnähe, besonders bei Tieren, bei denen eine experimentelle Immunsuppression bestand. Beim Lungenbild der jugendlichen Ratten (Vers. 4) traten Befunde auf, die ähnlich denen von LUTSKY und

ORGANICK (1966) bei Mäusen waren: Kapillarüberfüllung, vereinzelt Hämorrhagien, mäßige Alveolarseptenverbreiterung und mit zunehmendem Alter perivaskuläre Zellinfiltration mit Lymphozyten, Plasmazellen, Histiozyten und vereinzelt Leukozyten. Die ersten peribronchialen Veränderungen in Form lymphozytärer Zellanhäufungen sah man bei 3 Tage alten Ratten. Dagegen stehen Angaben von KLIENEBERGER-NOBEL (1962), die bei Jungtieren im Absatzalter keine pathologischen Lungenveränderungen feststellen konnte. Pathologische Veränderungen fehlten in Übereinstimmung mit Berichten von LUTSKY und ORGANICK (1966) in Leber, Milz, Niere und den Geschlechtsorganen. Die in eigenen Untersuchungen vorgefundene Sternzellaktivierung in den Lebern war zu gering, um sie in direktem Zusammenhang mit der M.pulmonis-Infektion zu bringen. Sie stand auch in keinem Verhältnis zu den Befunden der kulturellen Untersuchung, die eine umfangreiche Mycoplasmenisolierung aus den Lebern erbrachte.

BRUNS (1970) fand im Zusammenhang mit der CRD (Chronic Respiratory Disease) deutliche, chronische proliferierende Glomerulonephritiden. Er wies darauf hin, daß die morphologischen Kardinalsymptome der CRD in den Lungen und den Nieren der Ratten immunologische Prägung besitzen und

eine autoimmune Reaktion in Betracht gezogen werden muß. Dafür spricht eine enge Verwandtschaft des M.pulmonis-Antigens mit körpereigenen Antigenen und seine Fähigkeit, diese zu modifizieren. In den eigenen Untersuchungen konnten die bei BRUNS (1970) erwähnten Lungen- und Nierenveränderungen nicht festgestellt werden.

In Übereinstimmung mit Untersuchungen von BELL (1967) sah man bei Tieren 10 Tage nach Abschluß der ALS-Behandlung und ebenfalls nach Beendigung der Hydrocortisonverabreichung eine deutliche Zunahme des peribronchialen Lymphgewebes mit Ausbreitung bis unter das Epithel, an manchen Stellen war die Muscularis unterbrochen. Eine Vermehrung locker diffuser, manchmal auch dichter perivaskulärer Zellanhäufungen wurde ebenfalls beobachtet. Bei den Kontrolltieren dieser Gruppe war eine verstärkte perivaskuläre Eosinophileninfiltration sichtbar. Teilweise schien die Wandung kleiner Gefäße verquollen zu sein. Dies könnte ein Hinweis dafür sein, daß durch Hydrocortison die Antikörperbildung und die Antigen-Antikörper-Reaktionen reduziert worden sind, wie es von LONG (1966), SOARE und FUENZALIDA (1969), sowie VELLA und STARR (1965) beschrieben wurde. in diesem Zusammen-

hang sei erwähnt, daß die KBR-Titer bei den Hydrocortison behandelten, künstlich infizierten Tieren deutlich niedriger waren als die der unbehandelten Tiere dieser Gruppe.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß durch die Infektion keimfreier Ratten mit dem verwendeten Negronistamm die Möglichkeit gegeben ist, einen Infektionsablauf zu erzeugen, der einer natürlichen Infektion bei der floratragenden Ratte weitgehend gleicht. Sichtbare Krankheitserscheinungen traten nicht auf. Die pathologischen Befunde bei den einzelnen Gruppen der Tiere waren ähnlich.
M.pulmonis ist also ein primärer Erreger der chronischen murinen Pneumonie (CMP), Sekundärinfektionen können wahrscheinlich zu Krankheitsausbrüchen und weiteren Gewebeveränderungen führen.
Die Möglichkeit pränataler Übertragung erschwert die Befreiung der Versuchstierbestände von dem Erreger durch künstliche Geburt.
Eine Immunsuppression mit den in dieser Arbeit angewandten Methoden läßt latent infizierte Tiere nicht mit Sicherheit erkennen, die für die Kontrolle spezifiziert pathogenfreier Tiere notwendig wäre.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Die Infektion der Ratte mit Mycoplasma pulmonis wurde untersucht. Dazu erfolgte eine künstliche Infektion keimfreier und SPF-Ratten mit Mycoplasma pulmonis, 'Negroni-Strain'. In die Untersuchungen wurden außerdem natürlich mit M. pulmonis infizierte Tiere einbezogen. Es wurde die Empfänglichkeit, der Infektionsverlauf, das klinische Bild, die pathologisch-histologischen Veränderungen und die Antikörperentwicklung untersucht. Außerdem wurde versucht, durch die Immunsuppression bei latenter Mycoplasmeninfektion ein Krankheitsbild zu provozieren.

Die intranasale Infektion war geeignet, bei keimfreien und SPF-Ratten eine Mycoplasmeninfektion mit dem schwach pathogenen 'Negroni-Strain' hervorzurufen.

Klinisch sichtbare Erscheinungen fehlten bei allen untersuchten Tieren.

Der kulturelle Nachweis der Mycoplasmen gelang aus Feten künstlich und natürlich infizierter Mütter und vom 1. Lebenstag an regelmäßig aus Lunge, Nasenhöhle, Innenohr, Leber, Niere, Milz und den Geschlechtsorganen.

Die Infektion rief spezifische mit der KBR nachgewiesene Antikörpertiter hervor, die bei natürlich infizierten Tieren bei 1:100 und bei künstlich infizierten Tieren

bei 1:400 lagen. Das pathologisch-histologische Bild der Lungen wurde bestimmt durch eine meist herdförmige, häufig in ihrer Ausdehnung lobär begrenzte, mäßig bis mittelgradige interstitielle Pneumonie ohne besondere Bevorzugung einzelner Lungenlappen.

Durch die Immunsuppression mit Hydrocortison bzw. Antilymphozytenserum war es nicht möglich, eine latente Mycoplasmeninfektion zu provozieren. Nur bei den KBR-Titern sah man Veränderungen in Form eines steilen Abfalls im Vergleich zu den Titern der Kontrolltiere.

SUMMARY

The infection of rats with M. pulmonis was investigated. This included the artificial infection of germfree und SPF-rats with M. pulmonis, Negroni-strain. Further investigation on naturally infected animals were done, too. The susceptibility, the development of the infection, the clinical signs and the pathological alterations as well as the development of complement-fixing antibodies were investigated. An attempt was made to provoke a latent Mycoplasma infection in naturally infected rats.

Injection of the Negroni-strain via the intranasal route was found suitable to induce mycoplasma infection in germfree and SPF-rats. All the rats were found to be free of clinical signs. It was possible to isolate M. pulmonis from the foetus of naturally and artificially infected mothers. From the first day of birth M. pulmonis was isolated from all organs as lung, nasal passage, inner ear, liver, kidney, spleen and the reproductive organs. Complement-fixing antibodies could be found in naturally infected animals with titres of 1:100 and in artificially infected animals with titres of 1:400. Histopathological findings in the lungs were those of a focal, sometimes widespread pneumonitis.

The lesions did not prefer a special lobe. It was impossible to provoke a latent mycoplasma infection in cortisone treated rats as well as in horse-anti (Rat lymphocyte) serum treated rats. The complement-fixing antibody titres of these animals were found to be lower than those of the untreated controls.

F. LITERATURVERZEICHNIS

Bell, D.P. (1967) — Chronic respiratory disease in a caesarian-derived and a conventional rat colony. Lab.Anim. 1, 159-170

Bell, D.P. und S.M. Wheeler (1970) — Susceptibility of caesarian-derived rats to natural infection with chronic respiratory disease. Lab.Anim. 4, 45-53

Brennan, P.C., T.E. Fritz und R.J. Flynn (1969) — Role of Pasteurella pneumotropica and Mycoplasma pulmonis in murine pneumonia. J.Bacteriol. 97, 337-349

Bruns, G. (1970) — Spontane Autoimmunkrankheit der Ratte. Klin.Wschr. 48, 951-953

Card, D.H. (1959) — PPLO of human genital origin. Serological classification of strains and antibody distribution in man. Brit.J.vener.Dis. 35, 27

Deeb, B.J. and G.E. Kenny (1966) — Characterisation of mycoplasma from rabbits. Bact.Proc. (1966), 48

Draghici, D., D. Schimmel und T. Hubrig (1969)
Mycoplasmen vom Schwein und Zellkulturen. 1. Mitteilung: Die Isolierung von Mycoplasmen des Schweines in Primärzellkulturen
Arch.exper.Vet.med. 23, 101-107

Edward, D. (1947)
Catarrh of the upper respiratory tract in mice and its association with pleuropneumonia-like organisms
J.Path.Bact. 59, 209-221

Edward, D. (1949)
The occurence in normal mice of pleuropneumonia-like organisms capable of proceeding pneumonia
J.Path. 50, 409-418

Fallon, R.J. und D.K. Jackson (1967)
The relationship between a rodent mycoplasma, M. pulmonis and certain mycoplasma isolated from the tissue cultures inoculated with material from patients with leukaemia
Lab.Anim. 1, 55-64

Flynn, R.J., R.C. Simkins, P.C. Brennan und T.E. Fritz (1968)
Uterine infection in mice
Z.Versuchstierkd. 10, 131-136

Freundt, E.A. (1968) Mycoplasma infections in laboratory animals Z.Versuchstierkd. 10, 17-26

Gärtner, K.; H. Kirschner und G. Steinhäuser (1968) Untersuchungen zur Kontagiosität der "chronic respiratory disease" Z.Versuchstierkd. 10, 82-90

Ganaway, J.R. und A.M. Allen (1969) Chronic murine pneumonia of laboratory rats. Production and description of pulmonary-disease-free rats Lab.Anim. 19, 71-79

Gay, F.W. (1967) Fine structure and location of the Mycoplasma-like Grey lung and rat pneumonia agents in infected mouse lung J.Bact. 94, 2048-2061

Giddens, W.E. jr. und C.K. Whitehair (1969) The peribronchial lymphocytic tissue in germfree, defined-flora, conventional and chronic murine pneumonia affected rats Germfree Biology Experimental an Clinical Aspects, ed. Mirand u. N. Back N.Y. Plenum Press, 75-83

Graham, W.R. (1963) Recovery of a pleuropneumonia-like organism (PPLO) from the genitalia of the female albino rat Lab.Anim.Care 13, 719-724

Hagemann, E. (1960) Versuchstiere in der Forschung Ratte und Maus Berlin, De Gruyter & Co, 162-163 und 271-272

Hayflick, L. und E. Stanbridge (1967) Isolation and identification of mycoplasma from human clinical materials Am.N.Y.Acad.Sci. 143, 608-621

Hill, A., D.K. Blackmore und R.A. Francis (1969) The isolation of mycoplasma from guinea pig (Caria porcella) Vet.Rec. 81, 291-292

Hurni, H. (1967) in: Symposium series in immunological standardization, Vol 5 Internat.Symp. on Laboratory animals Kager, Basel, N.Y. 42-46

Innes, J.R.M., E.J. Donati, M.A. Ross, R.M. Stoufer, P.P. Yevich, C.E. Wilson, J.F. Faber, J.A. Pankevicius und T.O. Dowing (1957) Establishment of a rat colony free from chronic murine pneumonia Cornell Vet. 47, 260-279

Innes, J.R.M., F.M.Garner und J.L. Stookey (1967)
Respiratory disease in rats. in: Pathology of laboratory rats and mice ed. by E. Cotchin u.F.J.C. Roe, Oxford u. Edingburgh 229-257

Ito, S., K. Imaizuni, Y. Tajima (1957)
A disease of rats caused by a pleuropneumonia-like organism (PPLO) Japan.J.Exper.Med. 27, 243-248

Joshi, N.N., A.C.Blackwood und D.G. Dale (1961)
Chronic murine pneumonia: A review Canad.J.comp.Med. 25, 267-273

Juhr, N.-C., und H.H. Hiller (1967)
Vergleichende diagnostische Untersuchungen zur chronischen murinen Pneumonie Ref.: Fortbildungskursus für in der Versuchstierkunde tätigen Wissenschaftler Berlin, Oktober 1970

Juhr, N.-C. und S. Obi (1970)
Kontrolle des SPF-Status von Versuchstieren. Ausschluß spezifischer Mycoplasmen-Infektionen bei Ratte und Maus Berl.u.Münch.tierärztl.Wschr. 83, 470-472

Juhr, N.-C. (1971) Untersuchungen zur chronischen murinen Pneumonie
Z.Versuchstierkd. 13, 1971 (im Druck)

Klieneberger-Nobel, E. (1962) Pleuropneumonia-like organisms (PPLO) Mycoplasmataceae
London u.New York; Academic Press 1-132

Kohn, D.F. u. B.E. Kirk (1969) Pathogenicity of Mycoplasma pulmonis in laboratory rats
Lab.Anim.Care, 19, 331-330

Köhler (Wien) (1970) Diskussionsbeitrag zu:
Schiffer, B. Mycoplasmose beim Schwein und Histopathologie der experimentellen enzootischen Pneumonie der Schweine
Zbl.Vet.med., 17, 200-211

Lemcke, R.M. (1961) Association of PPLO infection and antibody response in rats and mice
J.Hyg.Camb., 59, 401-412

Long, D.A. (1957) The influence of corticosteroids on immunological response to bacterial infection
Int.Arch.Allergy, 10, 5-12

Lutsky, I.I. u.A.B. Organick (1966) I.Pathogenicity of Mycoplasma pneumonia, M.salivarium, and M. pulmonis for the lungs of conventional and gnotobiotic mice
J.Bact., 92, 1154-1163

Nelson, J.B. (1930) The bacteria of the infected middle ear in adult and young albino rats
I.Infect.Dis. 46, 64-75

Nelson, J.B. u. J.W. Gowen (1930) The incidence of middle ear infection and pneumonia in albino rats at different ages
J.Infect.Dis. 46, 53-63

Nelson, J.B. (1937) Infectious catarrh of mice.
J.exper.Med., 65, 833-860

Nelson, J.B. (1940) Infectious catarrh of the albino rat
J.exper.Med., 72, 645-662

Nelson, J.B. (1951) Studies on endemic pneumonia of the albino rat. IV. Development of a rat colony free from respiratory infections
J.exper.Med., 94, 377-386

Nelson, J.B. (1954) The selective localisation of murine pleuropneumonia-like organisms in the female genital tract on intraperitoneal injection in mice
J.exper.Med., 100, 311-321

Nelson, J.B. (1957) The etiology and control of chronic respiratory disease in the rat
Proc.Anim.Care Panel, 7, 30-39

Nelson, J.B. (1958) Infection in laboratory animals with pleuropneumonia - like organisms
J.nat.Cancer Inst., 20, 911-919

Nelson, J.B. (1963) Chronic respiratory disease in mice and rats
Lab.Anim.Care, 13, 137-141

Nelson, J.B. (1970) Response of mice to mycoplasma pulmonis injected alone and with an ascites tumor.
Lab.Anim.Care, 20, 670-674

Oshima, Y.u.Y.Osada (1968) Studies on mycoplasma of rats. I. Observation of mycoplasma in the respiratory system of rats
Japan.J.Vet.Sci. 30, 5, 265-274

Pankevicius, J.A., C.E. Wilson u.J.F. Farber (1957) The debatable role of a pleuropneumonia-like organism in the etiology of chronic pneumonia in rats
Cornell Vet. 47, 317-325

Schütze, E. (1968) Mykoplasma-Modell-Infektionen bei kleinen Laboratoriumstieren
Zbl.Bakt.I.Orig., 208, 301-320

Sethi, K.K. u. M.Teschner (1970) Cultural and serological studies in experimentally induced pulmonary infection of hamsters with Mycoplasma pneumoniae, M.Salivarium and M. pulmonis
Z.Immunit.forsch., 140, 122-136

Soare, O. u.E. Fuenzalida (1969) Effect of cortisone on antibody level of mice given rabies antigens three month earlier.
Amer.J.Vet.Res. 30, 643-645

Straub, M. (1949) The histology of catarrhal influenzal bronchitis and collapse of the lung in mice infected with influenza virus.
J.Path., 50, 31-36

Tuffery, A.A. u. J.R.M. Innes (1963) Chronic murine pneumonia
In: Animals for Research, ed.by W.Lane-Petter
London u.New York, Academic Press, 68-70

Tully, J.G. (1965) Biochemical, morphological, and serological characterization of mycoplasma of murine origine J.Infect.Dis. 115, 171-185

Vella, P.P. u.T.J. Starr (1965) Effect of x-radiation and cortisone on mouse hepatitis virus infection in germfree mice J.Infect.Dis. 115, 271-277

Ventura, J. u.M. Domaradzki (1967) Role of mycoplasma infection in the development of experimental bronchiectasis in the rat J.Path.Bact. 93, 342-348

Wagner, M. (1959) Determination of germfreee status Am.N.Y. Acad.Sci. 78, 89-101

Ward, J.R. u. P.S. Jones (1962) The pathogenesis of mycoplasmal (PPLO) arthritis in rats Arthritis and Rheumatism, 5,163-175

Weissberg, M. (1969) Über Brauchbarkeit von Ratten zu Versuchszwecken. Zur Kenntnis der morphologischen Veränderungen einer endemischen Erkrankung der Atmungsorgane Zbl.Path. 112, 58-63

Yamamoto, R., C.H.Bigland u.J.L. Peterson (1966) Egg transmission of Mycoplasma meleagridis Poultry Sci. 45, 1245-1257

Abbildungen

Bild 1: Lunge mit zahlreichen hellen, kompakten Knötchen auf der ventralen Lungenoberfläche
(♀, Nr. 1, künstl. mit M. pulmonis infiziert; Hydrocortison, 10 Monate alt, Vers. 5a)
Lungen in 10 % Formalin fixiert

Bild 2: Lunge mit zahlreichen kompakten, hellen Knötchen auf der dorsalen Lungenoberfläche
(♀, Nr. 2, künstl. mit M. pulmonis infiziert; Hydrocortison, 10 Monate alt, Vers. 5 a)
Lungen in 10 % Formalin fixiert

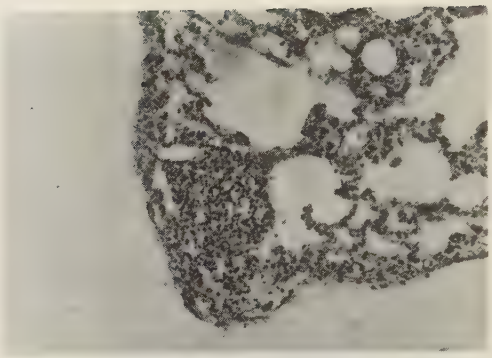


Bild 3: Lympho-histiozytäres granulomähnliche Zellansammlungen in einer Lungenlappenspitze
(O, entmilzt, Hydrocortison, 1 Tag n. Abschluß der Behandlung, Vers. 7)
Hämalaun-Eosin 80-fache Vergrößerung
(Negativ 24 x 36 mm)

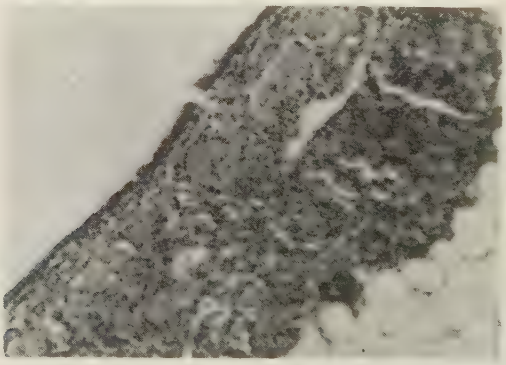


Bild 4: Ausdehnung des Lymphgewebes bis unter das Bronchusepithel mit Durchbruch durch die Muscularis des Bronchus
(Tier aus dem Vers. 6 a)
Hämalaun-Eosin 134-fache Vergrößerung
(Negativ 24 x 36 mm)

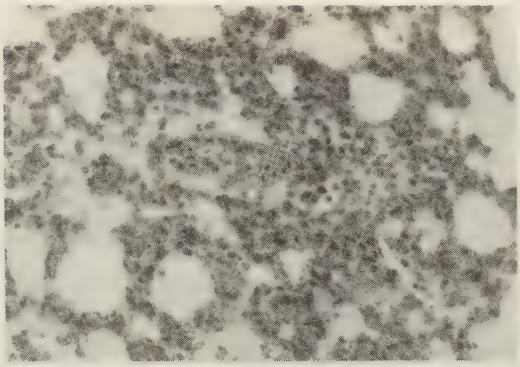
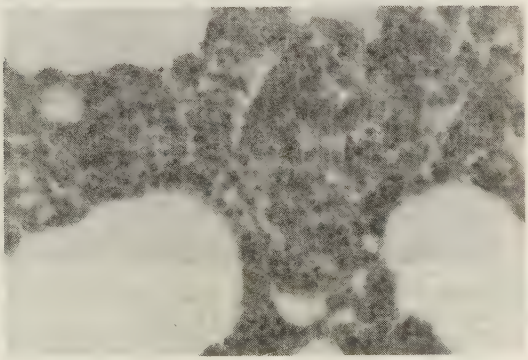


Bild 5 u. 6: Perivaskuläre Eosinophilen- und Rundzellinfiltration
(Kontrolltier aus Vers. 6 für die Tiere 10 Tage nach der Hydrocortison- bzw. ALS-Behandlung)
Hämalaun-Eosin 200-fache Vergrößerung
(Negativ 24 x 36 mm)



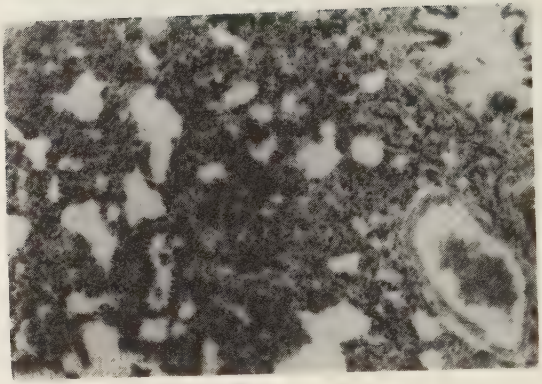


Bild 7: Verbreiterte Alveolarsepten bei einer interstitiellen Pneumonie
(6 Monate alt, künstlich mit M. pulmonis infiziertes Absatztier, Vers. 2)
Hämalaun-Eosin 100-fache Vergrößerung
(Negativ 24 x 36 mm)

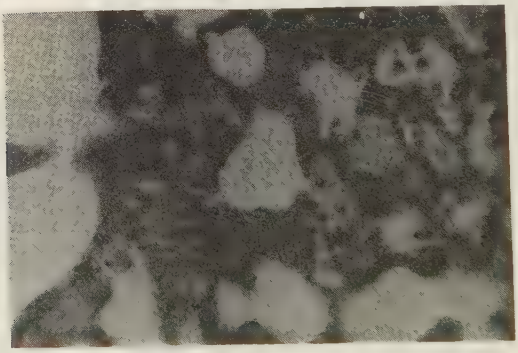


Bild 8: Große, aufgequollene Alveolarepithelien, die zum Teil in den Alveolen liegen
(Künstlich infizierte "M. pulmonis frei" deklarierte SPF-Ratte, Vers. 8)
Hämalaun-Eosin 320-fache Vergrößerung
(Negativ 24 x 36 mm)

Herrn Prof. Dr. M. M e r k e n s c h l a g e r bin ich für die Übertragung der Aufgabe und seine mir jederzeit gewährte Hilfe sehr zu Dank verpflichtet.

Herrn Akad. Rat Dr. N.-C. J u h r und Herrn Ass.Prof Dr. B. H i l d e b r a n d danke ich für die Anregungen sowie Unterstützung bei der Durchführung und Auswertung der Versuche.

Lebenslauf

Am 12. April 1942 wurde ich, Dorit Haude geb. Dornuf, als Tochter des Facharztes für Chirurgie, Dr.med. Gisbert Dornuf und seiner Ehefrau, der prakt. Ärztin, Dr. med. Marianne Dornuf, geb. Ruppert, in Köln geboren.

In Köln-Mauenheim besuchte ich 4 Jahre die Volksschule und legte 1962 an der Liebfrauenschule in Köln-Braunsfeld die Reifeprüfung ab. Nach einigen Studienmonaten in England und einem Semester Zoologie in Köln, sowie einem Semester höhere Handelsschule in Mannheim nach meiner Heirat 1963, begann ich im Sommersemester 1964 mit dem Studium der Veterinärmedizin in Berlin. 1969 beendete ich mein Studium mit dem Staatsexamen und erhielt am 24. November 1969 die Approbation als Tierarzt.